FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1930 — N° 356

THÈSE

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Zalman COHN

Né le 18 avril 1894, à Falticeni (Roumanie)

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DE

L'IMPALUDATION RÉPÉTÉE

DANS LE TRAITEMENT DE LA

PARALYSIE GÉNÉRALE

Président : M. H. CLAUDE, *professeur*

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE & Cie, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1930

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1930 — THÈSE N° —

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Zalman COHN

Né le 18 avril 1894, à Falticeni (Roumanie)

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DE

L'IMPALUDATION RÉPÉTÉE

DANS LE TRAITEMENT DE LA

PARALYSIE GÉNÉRALE

Président : M. H. CLAUDE, *professeur*

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE & Cie, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1930

DOYEN... M. ROGER.

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIÈRE.
Anatomie médico-chirurgicale et chirurgie expérimentale	CUNÉO.
Physiologie	ROGER.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	DESGREZ.
Bactériologie	LEMIERRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	CLERC.
Pathologie chirurgicale	LENORMANT.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	LOEPER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	MÉNÉTRIER.
Pathologie expérimentale et comparée	RATHERY.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	Maurice VILLARET
Clinique médicale	CARNOT. BEZANÇON. ACHARD. M. LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBOULLET.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	TEISSIER.
Clinique chirurgicale	DELBET. HARTMANN LEJARS. GOSSET.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	LEGUEU.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE. BRINDEAU. JEANNIN.
Clinique gynécologique	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	VAQUEZ.
Clinique oto-rhino-laryngologique	SEBILEAU.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.
Clinique de la tuberculose	Léon BERNARD.
Professeur sans chaire	MAUCLAIRE.

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.	
ALAJOUANINE.	Neurologie et Psychiatrie.
BINET	Physiologie.
AUBERTIN . .	Pathologie médicale.
BÉNARD (H.) .	Pathologie médicale.
BLANCHETIÈRE.	Chimie biologique.
BROCQ. . . .	Pathologie chirurgicale
BRULÉ. . . .	Pathologie médicale.
CADENAT. . .	Pathologie chirurgicale
CATHALA. . .	Pathologie médicale.
CHABROL . .	Pathologie médicale.
CHEVALLIER.	Pathologie médicale.
de GAUDART d'ALLAINES.	Pathologie chirurgicale.
DOGNON. . .	Physique.
DONZELOT. .	Pathologie médicale.
CALLE . . .	Obstétrique.
EY.	Urologie.
ARNIER. . .	Pathologie expérimentle
ASTINEL . .	Bactériologie.
ATELLIER. .	Pathologie chirurgicale
IROUD . . .	Histologie.
ARVIER. . .	Pathologie médicale.
OVELACQUE	Anatomie.
UTINEL. . .	Pathologie médicale.
DANNON . .	Hygiène.
DYEUX. . .	Parasitologie.
ABBÉ (Henri)	Chimie biologique.

MM.	
LAROCHE (G.)	Pathologie médicale.
LEMAITRE . .	Oto-rhino-laryngologie.
LEROUX . . .	Anatomie pathologique
LEVEUF . . .	Pathologie chirurgicale
LEVY-VALENSI.	Neuro-psychiâtrie.
LIAN	Pathologie médicale.
MERCIER (F.).	Pharmacologie.
MILLOT. . .	Histologie.
MONDOR. . .	Pathologie chirurgicale
MOREAU . . .	Pathologie médicale.
MOULONGUET.	Pathologie chirurgicale.
MOURE. . . .	Pathologie chirurgicale
MULON. . . .	Histologie.
OBERLING . .	Anatomie pathologique.
OLIVIER . . .	Anatomie.
PIÉDELIÈVRE	Médecine légale.
PORTES . . .	Obstétrique.
QUÉNU. . . .	Pathologie chirurgicale,
RICHET. . . .	Physiologie.
SÉZARY. . . .	Dermatologie et Syphiligraphie.
VALLERY-RADOT (Pasteur) . .	Pathologie médicale
VAUDESCAL.	Obstétrique.
VELTER . . .	Ophtalmologie.
VERNE. . . .	Histologie.
VIGNES . . .	Obstétrique.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.	
JSQUET	Pharmacologie.
JENIOT	Obstétrique.
QUEUX	Obstétrique.

MM.	
NEVEU-LEMAIRE	Parasitologie.
RETTERER . . .	Histologie.
ZIMMERN	Physique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM.		MM.	
ABRAMI. . . .	Clinique médicale.	CHEVASSU . .	Clinique chirurgicale.
CHIRAY. . . .	Clinique médicale.	HEITZ-BOYER.	Clinique chirurgicale.
DEBRÉ	Clinique médicale.	MATHIEU . . .	Clinique chirurgicale.
DUVOIR. . . .	Clinique médicale.	MOCQUOT. . .	Clinique chirurgicale.
FIESSINGER. .	Clinique médicale.	PROUST. . . .	Clinique chirurgicale
LAIGNEL-LAVASTINE	Clinique méd.	SCHWARTZ .	Clinique chirurgicale
LÉRI	Clinique médicale.	LE LORIER . .	Clinique chirurgicale.
AUVRAY. . . .	Clinique chirurgicale.	LEVY-SOLAL .	Clinique obstétricale.
BASSET. . . .	Clinique chirurgicale.	METZGER. . .	Clinique obstétricale.

V. — CHARGÉS DE COURS

MM. MAUCLAIRE, professeur sans chaire	Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes.
FREY.	Stomatologie.
CHAILLEY-BERT	Education physique
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique
WEILL-HALLÉ.	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

Dont la vie, exemple d'une haute conscience et d'un idéalisme élevé, a été et demeurera toujours pour moi une source d'inspiration.

A MA MÈRE BIEN-AIMÉE

Faible témoignage de ma reconnaissance et de mon immense amour filial.

A MES SŒURS ET A MES BEAUX-FRÈRES

A MON FRÈRE MARCO ET A MA BELLE-SŒUR

A MES NIÈCES ET NEVEUX

A MON NEVEU BARUCH COHN

Licencié en droit.

A MES AMIS M. et Mme FERNAND GUGENHEIM

Faible témoignage de ma très vive affection et de ma plus profonde gratitude pour les sentiments paternels dont ils m'entourent et pour tout ce qu'ils ont fait pour moi.

A MON AMI CLAUDE GUGENHEIM

En témoignage d'amitié affectueusement dévouée.

A MON AMI LE DOCTEUR ROBERT CAHEN

Ancien Interne des Hôpitaux de Paris

Hommage d'une vieille amitié et d'attachement affectueux.

A MON AMI MARCEL BERNFELD

Docteur en droit

Avocat à la Cour d'appel de Paris

ET A TOUS LES SIENS

Témoignage d'une affectueuse amitié.

A MON AMI ROBERT LOEWEL

Avocat à la Cour d'appel de Paris

ET A TOUS LES SIENS

En témoignage d'une amitié affectueusement cordiale.

A MON AMI MONSIEUR LE DOCTEUR PIERRE OURY

Ancien Chef de Clinique à la Faculté

En reconnaissance pour son dévouement et pour ses conseils.

A MES AMIS LES DOCTEURS

L. JUSTIN-BESANÇON, Chef de Clinique à la Faculté.

THÉO. LAENNEC, Ancien Interne des Hôpitaux de Paris.

MARCEL ROUYER

A MONSIEUR LE DOCTEUR G. NORA

Assistant de Chirurgie à l'Hôpital Lariboisière

A TOUS MES AMIS

A notre Maitre Monsieur Désiré ROUSTAN

Inspecteur Général de l'Instruction publique

En témoignage de notre très vive reconnaissance pour ses inoubliables leçons de philosophie et pour l'intérêt amical qu'il n'a jamais cessé de nous manifester.

A Monsieur Henri BERGSON

Membre de l'Académie française
Membre de l'Académie des Sciences Morales et Politiques
Grand Officier de la Légion d'honneur
Membre du Conseil de l'Ordre de la Légion d'honneur
Prix Nobel de Littérature

En admiration pour son œuvre philosophique et en très respectueuse gratitude pour la sympathie dont il nous honore.

A Monsieur le Docteur A. MARIE

Médecin-chef de l'Asile Sainte-Anne
Directeur honoraire à l'Ecole des Hautes-Etudes
Expert près des Tribunaux de Paris
Commandeur de la Légion d'honneur

Qui nous a inspiré le sujet de ce travail et nous a aidé de ses conseils.

En témoignage de notre dévouement respectueux et de notre gratitude pour les nombreuses marques de bienveillance qu'il nous a sans cesse prodiguées.

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR HENRI CLAUDE

Professeur de Clinique des Maladies mentales
et de l'Encéphale.
Membre de l'Académie de Médecine
Officier de la Légion d'honneur

Qui nous a fait le grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse et qui a bien voulu nous donner des conseils en vue de ce travail.

A TOUS NOS MAITRES
DANS LES HOPITAUX DE PARIS

ET NOTAMMENT :

M. LE PROFESSEUR H. HARTMANN

M. LE PROFESSEUR E. SERGENT

M. LE DOCTEUR CH. SOULIGOUX *(in memoriam)*.

M. LE DOCTEUR R. BENSAUDE

M. LE DOCTEUR A. BERGÉ *(in memoriam)*.

M. LE DOCTEUR LOUIS RAMOND

M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ A. JOUSSET

M. LE DOCTEUR ED. LESNÉ

A M. LE DOCTEUR MARCEL METZGER

Accoucheur de l'hôpital Bretonneau
Professeur-Agrégé à la Faculté de Médecine de Paris

En témoignage de notre respectueuse gratitude pour son enseignement lumineux et pour ses conseils, particulièrement bienveillants, dont il a bien voulu nous faire bénéficier au cours de notre stage dans son Service.

A. M. LE DOCTEUR CL. BENOISTE-PILLOIRE

Chirurgien de l'Institut Orthopédique marin
de Kerpape (Morhiban)

En témoignage de reconnaissance pour ses leçons d'Orthopédie et pour la bienveillance qu'il nous a manifestée pendant tout le temps que nous remplissions les fonctions d'Interne à l'Institut Orthopédique marin.

INTRODUCTION

Le présent travail a pour but de rapporter quelques faits précis et de mise au point dans la question de la malarisation expérimentale, appliquée, en une ou plusieurs inoculations, comme traitement à la Paralysie générale.

Nous avons étudié un certain nombre de cas de malades paralytiques généraux impaludés et réimpaludés, soit dans le Service de M. A. Marie, soit à la clinique de M. le Prof. Claude, à l'Asile Sainte-Anne. Toutes nos applications de la méthode thérapeutique de Wagner Jauregg ont subi, très rigoureusement, les contrôles biologiques. Des examens fréquents du sang, une minutieuse étude hématologique, des ponctions lombaires ou cérébrales pratiquées systématiquement chez tous les malades et suivies d'analyses du liquide céphalo rachidien accompagnent chacune de nos observations.

Ces contrôles appliqués à l'entrée des malades, par conséquent avant tout traitement paludéen, ont été renouvelés, chaque fois qu'est survenu le moindre changement clinique, au cours des malarisation et remalarisation.

Grâce à tous ces renseignements d'ordre clinique

et biologique, nous avons pu étudier, à très bon escient, les effets curateurs du paludisme chez de nombreux paralytiques généraux et particulièrement des réimpaludations, en certains cas d'insuccès ou de rechute.

Exposer les résultats obtenus par la remalarisation de quelques sujets atteints de la maladie de Bayle, tel est l'objet de ce modeste travail, qui n'a d'autre prétention que d'apporter une faible contribution à l'étude de la malariathérapie dans un des plus grands Etablissements des maladies mentales de France.

Nous exprimons notre très vive gratitude à M. le Dr A. Marie, Médecin en chef de l'Asile Clinique de Sainte-Anne, Directeur du Laboratoire de Psycho-Pathologie à l'Ecole des Hautes-Etudes, pour les précieux conseils qu'il a bien voulu nous donner en vue de ce travail et pour tous les moyens techniques et cliniques qu'il a eu la bonté de mettre à notre disposition pour faciliter notre tâche.

Que M. le Professeur H. Claude, Professeur de Clinique des Maladies mentales et des maladies de l'Encéphale à la Faculté de Médecine de Paris, Membre de l'Académie de Médecine, Officier de la Légion d'Honneur, reçoive l'expression de notre particulière reconnaissance pour la bienveillance qu'il nous a témoignée par ses précieux conseils et documents ainsi que par l'honneur qu'il nous a fait en acceptant la présidence de notre thèse.

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DE

L'IMPALUDATION RÉPÉTÉE

DANS LE TRAITEMENT DE LA

PARALYSIE GÉNÉRALE

CHAPITRE PREMIER

HISTORIQUE

A. — Historique général.

Dès la plus haute antiquité on a pu observer des cas de rémission des états démentiels, voire de folies, à la suite d'une maladie fébrile. En effet, Hippocrate parle de l'influence heureuse de la fièvre sur l'épilepsie, et Galien a même noté la guérison d'un fou par le paludisme quarte. Louis XI fut traité de même. Boerhave, Sydenham, ont rapporté des observations dans le même sens. Plus près de nous, des auteurs français comme Pinel, Esquirol, Baillarger, ayant étudié l'effet de différentes fièvres sur la folie ont reconnu « que la folie peut guérir par les fièvres » (1).

1. P. Chevalier et J. Meyer (2e Rapport au Congrès des Dermatologistes et Syphiligraphes de langue française, 25-27 juillet 1929. Masson et Cie).

Que les maladies infectieuses influencent les psychoses, ceci a donc été acquis dès cette époque, mais on n'avait pas encore précisé alors que la Paralysie générale en subît, plus spécialement, une modification. La maladie de Bayle n'était pas encore visée directement, bien que des psychiatres, dont Pinel, aient déjà essayé d'enfièvrer les aliénés et que Baillarger ait pensé à inoculer l'érysipèle pour provoquer les rémissions dans la Paralysie générale. Il faut en arriver à 1874, où, pour la première fois, Rosenblum, d'Odessa, traite la Paralysie générale par la fièvre récurrente.

En 1887, Wagner von Jauregg, qui a attaché son nom à la méthode thérapeutique qui fait l'objet de notre présent travail, fait ses premières recherches sur les pyrexies provoquées qu'il applique à la P. G.

Après avoir tâtonné assez longtemps avant de trouver une substance suceptible de déclencher des accès de fièvre, il expérimente la tuberculine de Koch et obtient ainsi, avec ses élèves Boeck et Pilcz, des résultats extrêmement encourageants : il enregistre à la suite de la tuberculinisation, de nombreuses rémissions et survies (1895 à 1910). La tuberculine devient alors un auxiliaire du traitement anti-syphilitique (Hg. KI, Bi, Salvarsan).

En 1909, Donath (de Budapest) et Fischer (de Prague) avaient essayé des injections de nucléinate de Soude, pendant que Wagner-Jauregg tentait les vaccins antityphoïdique et antistaphylococcique. C'est à ce moment là, période de recherches de pyré-

tothérapie, que se font les premiers essais de l'impaludation expérimentale qui aboutissent à créer la méthode thérapeutique de Wagner-Jauregg. Cet auteur l'avait même envisagée longtemps avant d'expérimenter.

Mattauschek et Pilcz avaient rapporté des statistiques, en 1912, constatant la rareté de la syphilis nerveuse chez quatre mille officiers et soldats qu'ils avaient observés en Bosnie-Herzégovine pour avoir contracté le paludisme. Un médecin militaire français, M. Legrain, proposa, en 1913, d'inoculer le paludisme aux épileptiques, à certains hérédo-syphilitiques, aux tabétiques et aux paralytiques généraux.

A la suite de neuf inoculations de paralytiques généraux, Wagner-Jauregg obtient, en 1914, quatre rémissions. C'est à partir de ce moment que sa méthode commence à se répandre.

C'est au Congrès des médecins suisses de langue allemande, à Zurich (67e Assemblée), en novembre 1924, que fut apporté le bilan des applications de la méthode dans les pays de langue allemande. Nous en résumons les données acquises dans la statistique étrangère comparée que l'on trouvera au chapitre IV et dont les chiffres représentent les données acquises avant 1925-1926, selon le rapport du Prof. Hoche, de Fribourg-en-Brisgau. Depuis 1927, Wagner-Jauregg préconise les remalarisations qu'il a multipliées, dans les cas de rémissions incomplètes.

B. — Apparition en France.

En France, la méthode n'avait pas encore de partisans alors. C'est en revenant de représenter la France au Congrès suisse des psychiatres de langue allemande à Zurich, en 1924, que M. A. Marie commença, dès 1924, les premières applications, en France, de la méthode de Wagner-Jauregg. Il pratiqua, systématiquement, l'impaludation dans son Service, à Sainte-Anne, et inocula un certain nombre de malades dans le Service de M. le Professeur Claude.

MM. A. Marie et V. Cohen, Claude et Targowla rapportent ensuite leurs premiers résultats, en 1925. Ces auteurs, auxquels se joignent bientôt de nouveaux adeptes, publient de nombreux cas de rémissions et d'améliorations. Ils rapportent, soit à l'Académie de Médecine, soit au Congrès de malariologie de Rome (1), en octobre 1925, soit à la Société Médicale des Hôpitaux (2) (A Marie, Prof. Claude et Targowla), les comptes rendus de leurs recherches et de leurs constatations cliniques et biologiques.

La Malariathérapie est désormais adoptée en France, et, récemment même, M. le Professeur Claude a fait un rapport à l'Académie de Médecine : « Sur la Création de centres de malariathérapie ».

1. Voir *Extrait des Archives internationales de Neurologie*, nov.-déc. 1925. Rapport de M. A. Marie et V. Cohen.

2. Claude et Targowla, *Sur le traitement de la P. G. par le paludisme expérimental et les antisyphilitiques associés* (Soc. méd. hôp., 1925).

Ce rapport a été adopté à l'unanimité.

Enfin, au 4e Congrès des Dermatologistes et Syphiligraphes de langue française, tenu à Paris le 25-27 juillet 1929, la question de la malariathérapie a été traitée de façon très complète dans les deux remarquables rapports sur « La Malariathérapie des Syphilis nerveuses », présentés, l'un par M. Dujardin, professeur agrégé à la Faculté de Bruxelles, l'autre par MM. Paul Chevallier, médecin des Hôpitaux de Paris et Jean Meyer, Chef de clinique à la Faculté de Médecine (Masson et Cie Editeurs. Paris).

A l'imitation de Wagner-Jaurregg et à son instigation, les remalarisations ont été tentées, à leur tour, à Sainte-Anne, concurremment dans les services de MM. A. Marie et Leroy à l'Asile et à la Clinique de M. le Prof. Claude par MM. Claude et Targowla.

CHAPITRE II

TECHNIQUE DE LA MALARIATHÉRAPIE

Souche.

En 1923, M. A. Marie importait, dans son service à Sainte-Anne, du sang contenant le Plasmodium Vivax. Ce sang lui avait été donné par le Prof. Ley, de Bruxelles, et est de la souche de Wagner-Jauregg. C'est avec ce sang, qui a, depuis, déjà permis de multiples passages, que l'on avait inoculé les premiers malades à Sainte-Anne.

La première condition exigée, c'est que ce sang ne contienne ni le parasite de la fièvre tropicale, — car le plasmodium falciforum infecte gravement et peut donner la malaria maligne — ni celui de la fièvre quarte, qui a l'inconvénient de prolonger les accès. Seul convient le Plasmodium Vivax. Ce parasite qui donne la fièvre tierce bénigne est efficace ; il est particulièrement malléable et fragile, donc anodin, quand il est passé sur l'homme depuis longtemps. Les gamètes en sont rares, aussi offre-t-il peu de chances de transmissibilité accidentelle par moustiques.

Technique proprement dite.

La technique la plus simple consiste à inoculer au Paralytique général du sang d'un donneur atteint de ce paludisme. On n'est pas obligé d'attendre un accès fébrile pour prélever le sang.

M. A. Marie préfère la voie intradermique à tous les autres modes d'injections. C'est, en effet, la plus pratique. Mais si on a besoin d'une incubation rapide, — quatre à cinq jours — la voie veineuse est meilleure, à condition d'éviter le coagulum. Pour cela, sous la peau, il convient de faire plusieurs piqûres dans les masses musculaires avec la même aiguille qui a traversé la peau et une pointe de solution de Citrate de Soude préalablement placée dans la seringue. Une fois l'injection faite, il faut surveiller, rigoureusement, la température quotidienne. Dès que celle-ci s'élève de quelques dixièmes, on peut déceler des plasmodes dans le sang, mais ce n'est guère, en moyenne, que vers le dixième ou douzième jour que la courbe réactionnelle se dessine (parfois avec un retard de trois semaines (1)). La quinine suffit à la dose de un gramme, répétée trois à quatre jours, pour interrompre l'affection fébrile provoquée (A. Marie).

La technique de MM. les Prof. Claude et Targowla est la suivante : l'infestation se fait par prélèvement de 5 à 10 cmc. de sang dans la veine du donneur et

1. MM. Marchoux et Marie ont signalé des cas d'inoculation positive sans réaction thermique (S. de Biologie, 1928).

injection immédiate dans la peau de la région scapulaire ou abdominale du malade à traiter. Il n'est pas nécessaire de faire la prise de sang au moment d'un accès, mais le sujet ne doit pas avoir reçu de quinine. On s'assurera, au préballe, si la souche n'est pas connue, qu'il s'agit bien de Plasmodium Vivax pur (Rapport au Congrès des Médecins aliénistes et Neurologistes de France et des pays de langue française par MM. Dujardin et Targowla, à la XXXIIe session. Anvers, juillet 1928).

Réactions viscérales.

Comme réactions de l'organisme à l'inoculation paludéenne, en dehors de la réaction thermique, on note de la splénomégalie, de l'hépatomégalie, de l'insuffisance rénale. M. le Prof. Claude conseille de donner une médication préparatoire préalable, tendant à atténuer l'insuffisance hépato-rénale chez les P. G., qui en sont atteints. Il peut y avoir, également, diminution de l'urée dans l'urine et le sang (Prof. Claude et Turgowla). L'oligurie au cours des accès, est habituelle. La tension artérielle est basse et s'accompagne de tachycardie, pendant la durée des accès paludéens.

Réaction thermique.

L'évélation de la température se fait graduellement. Elle varie d'abord entre 38° et 39°, les quatre

premiers jours. Puis les accès vont en se régularisant, au fur et à mesure qu'ils se rapprochent. Les courbes thermiques atteignent alors, 40° et 40°5 et parfois même 41°.

Entre les accès, la température revient à 37°.

M. Fribourg-Blanc considère comme indispensable de relever la température toutes les quatre heures, lors des grandes ascensions thermiques, de nuit comme de jour. Cela évitera de laisser passer inaperçus des accès fébriles (surtout nocturnes), et permettra de dénombrer exactement les accès, afin de ne pas en imposer une trop grande quantité au malade.

CHAPITRE III

INDICATIONS ET CONTRE-INDICATIONS

A. — Indications.

On peut dire, de façon générale, que tout Paralytique général, aussitôt diagnostiqué comme tel, est justiciable d'un traitement paludéen. L'idéal serait même de traiter dès l'apparition de la réaction d'alarme dans les centres nerveux. Finger et Kyrle envisagent même la prophylaxie des neuro-syphilis par la malarisation des syphilitiques simples.

Il importe donc, à un très haut point, de faire un diagnostic précoce de P. G. car il est nettement établi que plus tôt on institue le traitement et plus on a des chances de succès. Est-ce à dire que l'ancienneté des cas impose l'abstinence du traitement ? Tel est l'avis de MM. Gertsmann et Fribourg-Blanc. Mais la plupart des auteurs ne partagent pas cette opinion. Il est bien entendu que dans les stades très avancés de la P. G., celui voisin de la cachexie, on ne saurait attendre des résultats de la malariathérapie, pas plus d'ailleurs que d'aucune thérapie, la lésion du cortex étant déjà très avancée. En règle gé-

nérale, donc, tant que la démence et le gâtisme ne sont pas nettement constitués, l'impaludation peut être tentée, il subsiste de nombreuses chances d'amélioration.

Au point de vue mental, Gerstmann pense que la malariathérapie agit surtout dans les formes maniaques et démentielles simples. A Sainte-Anne on a cependant traité toutes les formes psychiques de la P. G. sans qu'il y ait eu à signaler des incidents (A. Marie, Claude et Targowla).

L'état général du malade doit être bon. Il faut s'assurer que son organisme peut résister à une infection provoquée. Un examen somatique minutieux sera donc effectué dans ce but.

On peut inoculer les malades à n'importe quel âge, d'après Gerstmann. MM. Claude et Targowla, Fribourg-Blanc, limitent l'inoculation à 55 ans.

La question des réactions humorales n'est pas encore tranchée. D'après Lafora, la leucocytose du liquide céphalo-rachidien, même abondante, est favorable au résultat à obtenir. MM. Dujardin et Targowla conseillent l'abstention en cas de forte réaction albumino-cytologique.

B. — Contre-Indications.

Les affections du foie — aiguës ou chroniques —, qu'il s'agisse d'hépatites simples, de cirrhose, d'amibiase toutes contre-indiquent nettement l'impaludation (Fribourg-Blanc, Claude et Targowla etc.)

La tuberculose pulmonaire n'est pas une contre-indication d'après les auteurs viennois (Wagner-Jauregg) ; en France, l'opinion contraire est soutenue par MM. Claude et Targowla, Fribourg-Blanc.

Les cardiopathies mal compensées, les néphrites, s'opposent à l'inoculation paludéenne. Quant à l'aortite, tout dépendra de l'état du cœur, si celui-ci est relativement bon, si l'on ne craint pas une insuffisance cardiaque, l'impaludation pourra se faire, car il ne faut pas oublier que la plupart des syphilitiques nerveux, sont atteints d'aortite syphilitique. Et l'on peut, par conséquent faire bénéficier les P. G. aortiques, en cas de bon fonctionnement cardiaque, du traitement paludéen.

Dans l'artério-sclérose et dans le diabète, l'impaludation est également contre-indiquée.

D'après M. A. Marie, les contre-indications se réduisent à la trop grande faiblesse des sujets et leur état d'insuffisance fonctionnelle trop accentuée . l'âge du malade, la période avancée de l'affection ne sont pas des empêchements dirimants par eux-mêmes (Congrès de malariologie de Rome, oct. 1925, Rapport de M. A. Marie).

Quant à la réimpaludation elle n'a pas de contre-indications différentes, si ce n'est l'immunité possible acquise du fait de la précédente inoculation. C'est ce qui avait conduit certains auteurs à remplacer la réimpaludation par la récurrente, mais il semble acquis que l'immunité totale est ici rarement réalisée, si l'on laisse écouler un temps suffisant — quel-

ques mois par exemple — entre les deux inoculations et si on suspend avant la réimpaludation, durant quelque temps, les traitements arsénicaux susceptibles de gêner la pullulation des plasmodes.

CHAPITRE IV

STATISTIQUES

Tous les auteurs ont apporté des statistiques sur les résultats de la malariathérapie. On peut dire que la plupart sont concordantes, toutes réserves gardées sur le début du traitement, l'état du malade, dont il faut tenir un très grand compte, et qui sont la cause des variations de chiffres — parfois très légères — dans les tableaux statistiques.

Nous nous proposons de fournir les résultats de plusieurs centaines de cas de paralytiques généraux traités par la méthode de Wagner-Jauregg à Sainte-Anne, soit à l'Asile clinique, soit à la Clinique de la Faculté.

Nous rapportons des chiffres et des faits qui ont servi de base aux notes de M. A. Marie à la Société de Thérapeutique en 1923 et 1924 ; à l'Académie de Médecine en 1924 et 1925, en collaboration avec le Dr Kohen ; et au Congrès de malariathérapie avec M. le Dr Marchoux, la même année, ainsi qu'à la Société Médico-Psychologique, en janvier 1929.

Nous reproduisons quelques statistiques des plus

éloquentes, recueillies dans le Service de M. le Prof. Claude, à la Clinique de la Faculté.

En juillet 1928, à Anvers, au Congrès des Médecins aliénistes et neurologistes de France et des pays de langue française, M. Targowla rapportait une statistique de 240 malades soignés à la Clinique de Sainte-Anne — service de M. le Prof. Claude — par MM. Claude, Codet et Targowla. Ces auteurs avaient noté sur 240 P. G. impaludés, 135 résultats favorables, 86 résultats défavorables ou nuls,19 décès. Ces décès sont ainsi répartis : 2 sont imputables directement à l'infection provoquée ; 3 sont dûs à des complications, érysipèle, broncho-pneumonie ; 7 à l'évolution de la paralysie générale ; 7, soit à l'état précaire des malades qui ne leur permettait pas « de faire les frais de l'infection provoquée », soit au virus, qui, comme l'ont mis en évidence MM. Claude et Targowla, pouvait être un Pl. vivax provenant d'une souche à l'« inégale virulence » et provoquant, par suite, des infections à « l'inégale gravité ».

Ce qui est à noter dans ces chiffres, c'est la faible mortalité enregistrée par les auteurs (7,9 %), une des plus basses qui aient été publiées.

MM. Claude Targowla et Cénac, sur 121 paralytiques généraux impaludés, relèvent 58 cas de rémissions accentuées, sur lesquels 41 malades ont repris leur ancienne profession, soit 33,8 % de rémissions complètes ; 18 cas de rémissions partielles ; 30 malades non améliorés et 15 décès (d'après M. Fribourg-Blanc).

D'autre part, MM. Claude et Targowla, ayant impaludé, en 28 mois, 164 paralytiques généraux, ont trouvé une proportion de succès égale à 42,6 % des cas ; là encore il faut remarquer le faible pourcentage des décès survenus en cours du traitement (6,9 %), alors que la moyenne des statistiques antérieures est de 15 à 20 % (Sézary et Barbé).

Dans le Service de M. A. Marie, MM. les Drs Miquel et Ey, internes de l'Admission, ont pu établir, avec les documents du Service de l'Asile clinique, les tableaux suivants :

Service de l'admission femmes (Dr Ey).

Sur 15 malades femmes traitées :

7 sont sorties en rémission, dont 4 depuis 1 année : Let. (fille de P. G. et sœur de tabétique) ; Gour. ; Arm. (fille de P. G.) ; Sul.

3 depuis 6 mois : Dub. ; Rub. ; Col.

5 sont stabilisées à l'asile depuis 2 ans : Ausch. (P. G. juvénile depuis 14 ans) ; Barb. (fille de P. G.) ; Nep. ; Plies. ; Sim. (tabès conjugal, mari suicidé).

2 décès se sont produits, dont un en coma épileptique (2e mari mort P. G.). Malade antérieurement épileptique, contaminée par son 2e mariage.

Moyenne des âges des femmes traitées : 42 ans. Moyenne d'ancienneté de syphilis : 15 ans. (A noter 5 cas de P. G. familiales sur 15 femmes).

Service des hommes (Dr Miquel).

Sur plus de 200 malades hommes traités depuis 1923, les 123 que nous avons pu suivre et contrôler donnent 44 sorties, sur lesquelles : 6 rechutes, 3 décédés après rechute, 2 stabilisés (depuis 4 ans), 1 ressorti après la rechute.

5 décès en liberté (ictus).

Ajoutons : 1 envoi en colonie fermée, à Ainay, où le malade est encore ; 1 envoi en colonie ouverte de convalescence, à Lurçy, d'où le malade s'est reclassé en province.

Au total : 46 rémissions nettes (8 décès consécutifs et 2 rechutes stabilisées).

Reste 36 rémissions persistantes, dont 18 cas réadaptés socialement depuis 2 ans et plus (sauf 2 plus récents).

Age moyen des malades : 37 ans.

Sur 35 *malades hommes non sortis de l'asile* après la malariathérapie :

19 sont encore vivants, mais *transférés* (11 peuvent être considérés comme stabilisés, parce que ayant été traités depuis plus de 2 ans, 1 depuis 5 ans).
17 non *transférés* subsistent depuis plus de 2 ans ; 11 depuis plus de 3 ans, 2 depuis 4 ans et 1 depuis 5 ans. On peut encore en considérer 11 comme stabilisés en rémission incomplète ; 2 après sortie ont rechuté par *ictus*, (à signaler 3 P. G. tabès et 2 P. G. conjugales), 1 héréditaire, H., (fils de P. G.), et 1 dont la

fille vient d'entrer D. P., avec réactions humorales positives.

Parmi les stabilisés les plus anciens, signalons un cachectique après 5 ans de survie, dont le sang et le liquide restent négatifs, d'après ce que nous signale notre collègue d'Auxerre, Dr Bardol, 1 autre, stabilisé depuis 3 ans, n'a pas eu de réaction, ni au plasmodium, ni à la recurrente de Dutton (bien que les hématozoaires aient été constatés dans le sang par M. Marchoux). Ce cas a été communiqué à la biologie par le Dr Lambert, de Pasteur.

Sur 35 non guéris, dont 22 stabilisés, restent 13 *non influencés.*

Age moyen des traités : 44 ans.

Restent les malades qui depuis le traitement, sont *décédés, au nombre de* 42, depuis 1923 jusqu'à ce jour :

4 étaient sortis, puis sont décédés à l'asile après rechute ;

3 eurent des rémissions incomplètes de 5 à 6 mois ;

3 avaient perdu leurs femmes de P. G. ;

10 survécurent de 3 à 5 ans, et peuvent être considérés comme stabilisés.

A signaler 10 décès dûs à des *causes autres que la P. G.*, telles que : tuberculoses diverses, 4 ; coma épileptique, 1 ; opération chirurgicale, 1 ; abcès urineux, 1 ; abcès du foie, 1 ; néphrite, 1 ; trauma, 1.

Soit 42, dont 10 décédés stabilisés.

Restent 32 décédés sans action favorable appréciable, dont l'âge moyen était 36 ans. (Notons encore

ici 7 P. G. familiales, ce qui, avec celle des femmes, donne 12 cas sur 123).

Si on met ensemble homme et femmes, on a l'âge moyen de 37 ans, et la moyenne d'ancienneté de syphilis (quand elle est repérable) de 20 ans.

Le pourcentage général des rémissions de 46/123 diminué des décès consécutifs à la sortie ou des rechutes rapides, nous ramène à 36/123 auquel il convient d'ajouter 22 stabilisations persistantes ou rémissions relatives dans l'Asile (non compris 10 décès après survie prolongée). Cela donne 58/123 rémissions.

Tels sont les faits enregistrés dans le Service de M. A. Marie. C'est, on le voit, un pourcentage des plus encourageants, 40 à 50 %, selon les précocités d'interventions thérapeutiques.

M. Fribourg-Blanc, Professeur agrégé au Val-de Grâce, a traité dans son Service de Neuro-psychiatrie de cet hôpital militaire, 33 paralytiques généraux, 5 d'entre eux avaient présenté des contre-indications à la malariathérapie, soit en raison de leur âge, soit à cause de leur état général précaire.

Pour les 28 autres, tous traités, M. Fribourg-Blanc a fourni la statistique suivante : 11 rémissions complètes avec reprises du Service (militaires en activité) ou des occupations antérieures (anciens militaires retraités ou fonctionnaires) ; 5 rémissions partielles ; 9 insuccès et 3 décès. Donc, près de 40 % de rémissions complètes et près de 18 rémissions partielles, chiffres très probants en faveur de la malariathérapie, et d'au-

tant plus que le même auteur signale les cas des 27 P. G. qui n'avaient été traités que par les diverses médications antisyphilitiques, — avant l'introduction de la méthode de W. Jauregg —, et chez lesquels il n'avait observé aucune rémission complète et 2 rémissions partielles seulement.

On ne saurait, enfin, terminer une revue statistique sur la malariathérapie, si brève soit-elle, sans fournir celle de Wagner-Jauregg lui-même, la plus importante. Elle porte, en effet, sur plus de 2.000 malades P. G. et remonte à 1917, année où cette méthode a été mise en œuvre par le Professeur de Vienne

Wagner-von-Jauregg a enregistré les résultats obtenus au cours d'une dizaine d'années, par son traitement contre la P. G., il fournit les chiffres suivants : 31,9 % rémissions complètes ; 10,4 % rémissions incomplètes.

Son assistant M. Gerstmann, auteur d'un des plus importants ouvrages sur la malariathérapie (1), rapporte une statistique de 400 P. G. traités de 1917 à 1922. Il a noté 32 % de rémissions complètes 12,8 % de rémissions incomplètes.

Il ressort de nos différentes statistiques, que le pourcentage général des rémissions est d'environ 40 %, en moyenne.

Si dans ce chiffre nous comprenons des rémis-

1. Josef Gerstmann, *Die Malariabehandlung der progressiven Paralyse* (le Traitement malarique de la paralysie générale, 2e édition, avec une préface du Prof. Julius Wagner-Jauregg) J. Springer, éditeur, Vienne, 1928.

sions non durables, des rémissions incomplètes, physiques ou psychiques, des rémissions complètes durables et persistantes avec réadaptations familiales et sociales, cela n'en donne pas moins un pourcentage de succès thérapeutiques encourageants qui confirment les modifications finales, et à longue échéance, des réactions biologiques comme des lésions histologiques régressives constatées en certains cas de mort brusque précités. Les rémissions spontanées ne s'observent dans les cas non traités que dans des proportions bien moindres (A. Marie).

CHAPITRE V

RÉSULTATS CLINIQUES ET BIOLOGIQUES

La rémission obtenue par la malariathérapie peut-être plus ou moins durable et nous verrons au chapitre VII consacré à la remalarisation, combien il importe de ne pas se contenter d'une seule inoculation du paludisme, chez les sujets ne conservant pas la stabilisation obtenue par une première impaludation.

D'abord, quels sont les changements survenus dans l'état du P. G. n'ayant pas présenté de contre-indications au traitement paludéen et auquel on avait inoculé le Plasmodium Vivax reconnu inoffensif ? Ils sont de deux ordres : clinique et biologique.

Clinique.

1° Au point de vue clinique, le P. G. étant un malade qui présente des symptômes de démence, ceux-ci vont, petit à petit, s'atténuer, puis disparaître. Ainsi l'on note, dans les jours qui suivent le traitement malarique, à la suite de la réaction fébrile, une atténuation très nette du délire ; la fabulation, la

mégalomanie absurde, les idées de persécution, l'hypocondrie, s'effacent ; les malades en ont conservé le souvenir d'abord, mais bientôt, parfois, ils n'admettent plus avoir été en proie à des idées délirantes. La mémoire revient : le P. G. se rappelle d'abord les faits anciens, puis les faits récents ; le malade peut désormais fixer son attention ; on voit disparaître, chez lui, l'état d'euphorie niaise et la suggestibilité : il récupère l'auto-critique. D'indifférent qu'il était il redevient affectif, il reprend le goût de l'occupation ; la réadaptation à la vie familiale et sociale ne tarde pas à devenir une réalité.

Il semblerait, d'après M. Fribourg-Blanc, que les formes cliniques de la P. G. les plus favorablement influencées par la malariathérapie sont les formes aiguës avec excitation psychique et délire euphorique mégalomaniaque. Cet auteur a cependant obtenu dans certains cas de simple dépression avec inertie psychique, de très heureux résultats. Et il en conclut que la malariathérapie mérite d'être entreprise dans toutes les formes psychiques de la P. G. même dans les formes démentielles simples à évolution lente et torpide qui sont, généralement, moins influencées par la cure. Il faut, bien entendu, tenir compte des contre-indications de nature organique (*in* Le traitement de la P. G. et du tabès par la malaria provoquée, par A. Fribourg-Blanc. Masson et C^ie^ éditeurs.)

Neurologiquement, le malade présente également la régression de certains symptômes. Ainsi, la stabi-

lisation se manifeste par l'atténuation de la dysarthrie, par la diminution du tremblement des doigts, de la langue et des muscles faciaux. L'écriture en est influencée. Quant aux signes tabétiques du P. G., ils sont moins modifiés : l'inégalité pupillaire, le signe d'Argyll-Robertson, l'hyperréflexibilité tendineuse persistent dans la plupart des cas. Par contre, les troubles sphinctériens rétrocèdent. La nutrition du sujet P. G. est très favorablement influencée. Son poids augmente ; chez les femmes les règles reparaissent.

Biologie.

2° Nous allons maintenant exposer les résultats humoraux que l'on obtient par le traitement paludéen, résultats ayant une répercussion sur les liquides céphalo-rachiden et sanguin.

On sait que l'hyperalbuminose du liquide céphalo-rachidien est de règle dans la P. G. de même qu'il présente, de façon à peu près constante, de la lymphocytose.

D'après les données classiques, il est également établi que les réactions des P. G. les B. W. du sang et du L. C. R. sont toujours positives ; la réaction du benjoin colloïdal de Guillain et G. Laroche, la réaction de Lange avec l'or colloïdal sont, en général, également positives.

Or, à la suite de l'inoculation du paludisme, et après les accès de fièvre, ce syndrome humoral peut être complètement modifié.

Les recherches chimiques, cytologiques et sérologiques permettent de constater, à la longue, une atténuation du B.-W. pour le L. C. R. comme pour le sang. Il en est de même des réactions au benjoin et à l'or colloïdaux, qui sans devenir parfaitement négatifs sont fortement influencés par le traitement malarique. L'hyperalbuminose et la lymphocytose s'abaissent considérablement pour redevenir, peu à peu, normales. Le P. G. est alors biologiquement stabilisé.

Dans une note, parue dans les *Annales médico-psychologiques* (4 avril 1929), sur les réactions biologiques chez les paralytiques généraux traités par la malaria. MM. Leroy et Médakovitch, après avoir étudié successivement ces réactions chez des P. G. en rémission complète, améliorés ou stationnaires sont arrivés à la conclusion qu'il faut surveiller pendant quelques années le sang et le L. C.-R. des P. G. en rémission : il est indispensable de pratiquer chez ces malades un examen sérologique une année après le traitement. Si le sang et le liquide C. R. sont positifs, une nouvelle impaludation devient indispensable. Celle-ci amène, rapidement, la rétrocession des réactions humorales.

CHAPITRE VI

MODE D'ACTION DE LA MALARIATHÉRAPIE DANS L'IMPALUDATION ET LA RÉIMPALUDATION

Comment l'action thérapeutique de la malariathérapie se peut-elle expliquer ? Est-ce par l'hyperpyrexie comme le soutiennent Weichbrodt, Jahnel et l'Ecole italienne ?

1. La chaleur influe, incontestablement, sur le spirochète, elle paralyse ses mouvements, diminue sa virulence et sa pullulation, les inoculations expérimentales avortent sur les animaux mis à l'étuve à 40° durant 30 minutes (Neisser, Levaditi, Jahnel et Zeiler) ; cependant, des P. G. cultivent dans leur sang le Plasmodium sans réaction fébrile (Lambert, Marchoux, et Marie), de même aucune autre méthode pyréthothérapique (nucléinate de Na, tuberculine) ne donne des rémissions comparables à celles obtenues par la fièvre paludéenne.

2. On a des raisons de croire que l'hyperleucocytose agit aussi. Spillmeyer (de Munich) et M. A. Marie ont pu voir des foyers de leucophagocytose, dans les encéphales de P. G. malarisés, avec des leucocytes

gavés de spirochètes phagocytés en voie de digestion. Toutefois, on ne peut affirmer que la leucocytose seule soit suffisante, puisque les abcès de fixation à la thérébenthine, apyrétiques, n'influencent pas la P. G.

3. Il y a des auteurs qui pensent (Pilcz, Mattaucheck), qu'il existe un antagonisme microbien entre plasmodium et spirochète, le neurotropisme de l'un gênerait celui de l'autre et dégagerait les centres nerveux.

On a cependant signalé des cas de P. G. chez des malades ayant contracté la fièvre paludéenne au cours de la période secondaire de leur syphilis (Fribourg-Blanc).

4. Peut-être, enfin, y aurait-il une action sur les tissus nerveux et vaisseaux. Et nous abordons ainsi la question complexe de l'influence de la malariathérapie sur le cerveau paralytique au point de vue anatomo-pathologique.

Les données anatomo-pathologiques, macroscopiques ou microscopiques, rapportées par les auteurs ne sont pas toutes concordantes. En effet, les uns déclarent n'avoir jamais constaté de modifications sur les cerveaux des P. G. malarisés. Les lésions inflammatoires chez ceux-ci seraient en tout point identiques à celles présentées par des cerveaux non soumis à ce traitement ; les spirochètes persisteraient dans l'écorce cérébrale (Sierra, Forster, Pacheo, Silva et Passos). Les autres — et c'est la majorité — relatent, au contraire des processus de réparations

— disparition des manchons périvasculaires —, et de cicatrisations avec exsudats résorbés et arrêt des proliférations névrogliques, comme avec la disparition des spirochètes (Gerstmann, Spielmeyer, Freemann, Gaurevitsch, Kirschbaum, Ferrard et Lhermitte).

MM. le Prof. Claude et Dimolesco, en étudiant la cytologie du liquide céphalo-rachidien — étude par la coloration vitale —, chez neuf paralytiques généraux traités par la malariathérapie, P. G. qui n'avaient pas été traités auparavant pour leurs phénomènes psychiques, en sont arrivés à la conclusion : que la malariathérapie contribue d'une façon énergique à diminuer les processus inflammatoires du cortex et des méninges, processus qui se traduit du côté du L. C. R. par la présence et la morphologie des éléments cellulaires que les auteurs ont décrits (*L'Encéphale*, nº 6, 1929).

Les apparentes contradictions des auteurs concernant les contrôles nécropsiques apparaissent nettement comme provenant de documents non comparables. Effectivement, ceux qui signalent des spirochètes persistants avec lésions inflammatoires aiguës concernent des P. G. morts en cours de traitement ; ceux qui défendent l'idée de l'évolution favorable du processus inflammatoire avec disparition des spirochètes, concernent des morts en rémission par autres causes que rechutes ou ictus, et, plusieurs années après le traitement malarique.

Pour les contrôles biopsiques, une discrimination

analogue doit être faite, car il faut une certain temps de stabilisation pour que les réactions humorales restent modifiées. MM. A. Marie et Levaditi avaient montré les constantes oscillations des réactions humorales de tous ordres chez les P. G. en évolution (*Rev. de Méd.*, nº 12, 1920).

Bien entendu, les résultats favorables correspondent aux cas traités le plus tôt possible et à une phase initiale de la P. G. chez des sujets ni trop âgés, ni porteurs de lésions viscérales trop accentuées (du cœur, du foie, du rein) ; mais des cas en apparence désespérés ont réagi favorablement, de façon inespérée (A. Marie).

Enfin, des faits rapportés par M. Lhermitte, se basant sur des constatations histologiques, prouvent nettement que l'infection malarique a une influence incontestable sur l'évolution du processus paralytique, les données anatomiques confirmant, dans leur ensemble, celles que nous fournit, depuis longtemps, la documentation clinique (*L'Encéphale*, nº 6, 1929.),

CHAPITRE VII

RÉIMPALUDATIONS

Avant d'aborder la question de la réimpaludation, il importe d'insister sur un fait, à savoir que le traitement antisyphilitique doit être associé, obligatoirement, au traitement malarique des P. G. La paralysie générale étant, en effet, une méningo-encéphalite diffuse se présentant comme la forme la plus grave de la neuro-syphilis, la spécificité persiste après l'impaludation ; il faut donc la traiter par les médicaments qui conviennent à tous les syphilitiques.

Traitement antisyphilitique associé a la malariathérapie.

Wagner-Jauregg fait une série de six grammes de néo-salvarsan ; Gertsmann pratique six injections de novarsénobenzol, après que le paludisme a été arrêté. En France, après la malarisation, on soumet les malades à un traitement chimicothérapique mixte et prolongé. MM. le Prof. Claude et Targowla, A. Marie et P. Chevallier, Leroy et Médakovitch, Laignel-

Lavastine, Sézary et Barbé, etc. font à leurs P. G. des séries alternatives d'arsénobenzènes (arsénicaux trivalents) ou de phénylarsinates (arsénicaux pentavalents), avec des séries bismuthiques et mercurielles. MM. Leroy, Médakovitch, et Prieur donnent, en plus, par voie buccale, de l'iodure de potassium à haute dose.

« Il faut associer ces différents produits (arsenobenzol, Bismuth, Cyanure de Hg.) en les variant, dit M. A. Marie, pour prendre l'ennemi débusqué entre plusieurs tirs de barrage ».

Il y a donc deux conduites thérapeutiques à tenir dans le traitement de la P. G. et l'influence bienfaisante de l'impaludation, là où le traitement antispécifique, à lui seul, est insuffisant — ou totalement inopérant, chez beaucoup de P. G. — n'est plus à démontrer.

De ces considérations admises, actuellement, par la presqu'unanimité des auteurs, est né un point de vue prophylactique des neuro-syphilis qui intéresse, au premier chef, tous les syphiligraphes. Et M. Paul Chevallier dans son très beau Rapport au 4e Congrès des dermatologistes et syphiligraphes de langue française (Paris, 25-27 juillet 1929), a mis en relief ce point de vue préventif. Avec M. A. Marie, il a été le premier en France à tenter l'application de la malaria préventive, en s'éclairant des ponctions lombaires prises en séries. Les cas qu'ils ont ainsi traités ensemble, il y a plus de quatre ans, ont évolué de façon très encourageante. Ils confirment, pleinement, les

statistiques initiales de Pilcz et Mattaucheck, qui constataient la rareté des neuro-syphilis chez les militaires spécifiques atteints de paludisme endémique en Bosnie-Herzégovine. Ces constatations, point de départ de la malariathérapie curative, sont, *a fortiori*, démonstratives du bien-fondé de la malariathérapie préventive et de la remalarisation.

Réinoculations.

Préventivement aussi, il faut réimpaluder les malades chez lesquels la première impaludation n'a pas donné les résultats attendus, soit qu'ils n'aient pas été améliorés, soit qu'ils aient été améliorés mais que l'on craigne chez eux une rechute. Autrefois, Wagner-Jauregg se contentait d'une seule impaludation qu'il renforçait par un traitement antispécifique. Actuellement, l'auteur de la méthode réimpalude systématiquement les malades auxquels il a fini d'administrer la série de néosalvarsan après une première malarisation.

A la 68e Assemblée de la Société Suisse de Psychiatrie (Zurich, nov. 1924), le Prof. Hoche (de Fribourg-en-Brisgau), conclut son Rapport en disant: c'est un devoir de traiter les P. G. par la malariathérapie. A cet aphorisme, M. A. Marie, d'accord avec Wagner-Jauregg, propose d'ajouter : c'est un devoir de remalariser les P. G. chez lesquels une première impaludation n'a provoqué qu'une rémission incomplète ou instable.

On peut se heurter à des difficultés pour obtenir le déclenchement fébrile lors de la réimpaludation, en raison de l'immunité acquise au malade par sa première impaludation. Pour les éviter, les auteurs allemands emploient les autres moyens pyrétothérapiques (f. récurrente, tuberculine, nucléinate de soude, lacto-protéides, dmelcos).

En France, on avait d'abord essayé la f. récurrente, mais on y a renoncé à cause du nombre insuffisant d'accès qu'elle déclenche et aussi parce qu'il faut faire repasser le spirochète de Dutton sur la souris après quatre ou cinq passages seulement, alors que le plasmode, sans repasser par le moustique, et, après une centaine de passages sur l'homme, ne perd pas de sa virulence.

On s'adresse donc, d'une façon générale, à une souche de la tierce bénigne. Si l'on n'obtient pas de résultats, il faut changer de souche pour obtenir une variété de Pl. vivax agissante. Lorsqu'on n'a pas encore provoqué la fièvre, malgré le changement de souche, MM. Leroy et Médakovitch conseillent de recourir à la fièvre quarte. Ils obtiennent, dans le Service de M. Leroy, à Sainte-Anne, des résultats certains avec le Plasmodium malariae.

L'immunisation vaincue, les réimpaludations quel que soit leur nombre, agissent manifestement sur l'état psychique et somatique du paralytique général.

Les réimpaludations successives se font dans plusieurs Hôpitaux et Asiles de Paris, et notamment, à

Sainte-Anne, à la Clinique de la Faculté, dans le Service de M. le Prof. Claude et dans le Service de M. Leroy à l'Asile Clinique ; et, de façon systématique, depuis 1925, par M. le Prof. agrégé Fribourg-Blanc, dans son Service, à l'Hôpital militaire du Val-de-Grâce.

Nous avons suivi à Sainte-Anne, avec M. A. Marie, dans son Service à l'Asile-Clinique, d'abord, et à la Clinique de la Faculté dans le Service de M. le Prof. Claude ensuite, l'évolution clinique et biologique d'un certain nombre de malades atteints de méningo-encéphalite diffuse progressive (paralysie générale), auxquels fut appliqué le traitement malariathérapique. Nous avons pu ainsi constater, par nous-même, l'effet curateur de l'impaludation unique ou répétée sur les P. G. et en parler en connaissance de cause au cours de ce modeste exposé.

Le traitement de la P. G., par une seule inoculation du paludisme, a déjà fait, dans tous les pays, l'objet de trop d'observations favorables pour que nous ayons besoin d'y ajouter de nouvelles. Nous rapportons, en revanche, quelques observations de malades P. G. ayant été soignés par des réimpaludations successives et non par une seule.

Ces observations sont d'autant plus éloquentes que nos malades avaient été traités par des autorités éminentes tels que MM. le Prof. Claude, Chevallier, le Prof. agrégé Fribourg-Blanc, le Prof. Ley (de Bruxelles), Marie, Mattauchek (de Vienne), Targowla et Wagner-Jauregg lui-même.

Organisation des centres de malariathérapie.

Pour que la malariathérapie puisse être généralisée et d'application facile, M. le Prof. Claude à la séance du 23 avril 1929, a proposé, à l'Académie de médecine, la création de centres de malariathérapie dans diverses régions de la France, centres « qui permettraient de mettre à la portée de tous les malades, chez qui les médecins croiraient devoir utiliser cette thérapeutique, la méthode nouvelle avec tous les éléments qu'il est nécessaire d'avoir à sa disposition pour obtenir des actions efficaces, sans courir au devant d'incidents regrettables, sinon dangereux.

Le Professeur Claude indiquait qu'il paraissait bon que ces centres ne fussent pas placés dans un asile d'aliénés, ou occupassent dans les asiles un quartier à part, un de ces services libres que l'on réclame depuis si longtemps ; enfin il apparaissait même préférable que ces centres fussent constitués en dehors du milieu asilaire, afin que des malades exempts de troubles mentaux puissent y avoir accès plus facilement.

Dans son esprit, ces centres composés d'un nombre assez limité de lits devaient avoir pour objet de recueillir les malades qui ne pouvaient être soignés ailleurs, et d'entretenir la souche de façon à fournir celle-ci aux médecins qui la réclameraient. Ils auraient également une organisation de laboratoire

permettant d'étudier les conditions biologiques du paludisme expérimental, sur lequel nous sommes peu renseignés, conditions qui peuvent avoir un gros tntérêt au point de vue de la réglementation de la thérapeutique.

* * *

La commission qui fut nommée par l'Académie, à la suite de cette communication, émit le vœu suivant: « L'Académie émet le vœu que des centres de malariathérapie soient créés à Paris d'abord et autant que possible dans diverses régions de la France, afin de procurer aux malades atteints de paralysie générale ou peut-être d'autres formes de syphilis nerveuse rebelles à tout traitement, les moyens d'utiliser une thérapeutique qui s'est montrée déjà remarquablement efficace et qui pourrait être améliorée encore, grâce à un matériel d'études confié à des techniciens, médecins et biologistes. » (D'après les *Archives internationales de Neurologie*, tome II, vol. II, oct. 1929.)

CHAPITRE VIII

LES OBSERVATIONS

Obs. I. — M. Cast. G., P. G. au début (oniromane et multi-entreprises).

Entre à la maison de santé d'Orly (Seine), le 21 février 1928, sur certificat médico-légal de MM. le Prof Ley (de Bruxelles), et A. Marie (de Paris).

En mars 1928, le malade présente tous les signes physiques caractéristiques de la péri-méningo-encéphalite diffuse (P. G.), caractérisés par le tremblement fibrillaire de la langue, les troubles de la parole, surtout aux mots d'épreuve et les troubles oculo-pupillaires. Au point de vue psychique, le tableau était aussi caractéristique : troubles de l'attention, de la mémoire, du jugement, du caractère, idées absurdes de grandeur, de richesse, entreprises dépassant notablement ses moyens, euphorie, instabilité et mobilité impulsive et contradictoire. Enfin, au point de vue humoral, les épreuves de laboratoire confirmèrent les données de la clinique : réactions de B.-W. fortement positives.

A la suite de ces constatations, la famille se décide à placer le malade en traitement, fin 1928, au Sanatorium de Grignon, où il fut malarisé.

Après une incubation de trois semaines et une série de huit réactions thermiques, le malade suivit un

traitement spécifique prolongé, à l'aide des injections intramusculaires de bismuth et d'arsénicaux (Acétylarsan et tryparsamide).

Au cours du 2e semestre de 1929, l'état de rémission du malade se consolide au point que sa famille le laisse partir en Argentine, où il séjourne un certain temps. Mais à cette époque, il fut, semble-t-il, repris d'une suractivité morbide à la faveur de la transplantation dans un pays chaud où il recommença des entreprises multiples hasardeuses et mal cohérentes.

Rappelé de ce fait par sa famille il dut rentrer à nouveau à Orly, fin novembre 1929, mais son instabilité morbide empêcha toute reprise sérieuse de traitement et toute remalarisation, indispensable, pour obtenir une nouvelle rémission durable.

Le malade examiné par nous en décembre 1929 et le 2 janvier 1930, nous dit sa demi-conscience de sa rechute et de son état maladif : il sent qu'il est pris dans un engrenage d'entreprises multiples pour lesquelles il se croit obligé à des déplacements constants, où il va, de Bruxelles à Bordeaux, puis à Paris, passant les nuits en chemin de fer et tenant une correspondance écrasante que ces déplacements constants l'empêchent de tenir à jour, alors qu'il met son amour-propre à répondre par des fins de non recevoir, après avoir provoqué des études et des offres de commandes auxquelles il ne fait face qu'au prix de pertes renouvelées.

Affolé par ses propres initiatives, il se dit disposé à se soigner, toutes affaires cessantes.

Comme en 1928, M. Cast. est en voie de rechute de méningo-encéphalite, il y a urgence à le traiter à nouveau par la remalarisation et à interrompre ses entreprises affolantes et incohérentes où il compromet son avenir, et, ne se soignant pas, peut être frappé d'un

ictus après lequel les chances de rémission nouvelles seraient problématiques.

Actuellement, c'est un malade à demi-conscient et en bon état, mais irresponsable de ses entreprises maladives. Il a été réimpaludé, à Bordeaux, et il expose, en ce moment, à la foire de Paris.

Obs. II. — M. Gut. Alexandre, âgé de 53 ans, né en 1877, à Hendzin (Pologne).

Il est entré au Château de Grignon, à Orly (Seine), le 28 juin 1929, pour Palalysie générale progressive.

Arrive de Vienne, où il a été malarisé dans la clinique des Drs Wagner-Mattauchek, première cure par la malaria en 1927 ; y subit une deuxième, au début de 1929.

A des idées de grandeur : se croit tantôt Napoléon, tantôt Pie X ; il est élu par le peuple, il a des millions, tout lui appartient. Le début de ces troubles remonte à 1926. A fait des entreprises désastreuses, a dépensé beaucoup d'argent.

A eu des périodes d'agitations ; hallucinations auditives : entend des voix qui l'injurient et leur répond souvent en applaudissant, désorientation. Ne reconnaît pas les siens. Coprophagie ; pas d'embarras de la parole ; Pupilles insensibles à la lumière.

Pendant son séjour à Vienne, le malade a eu une période où il refusait de s'alimenter ; agité pendant le voyage de Vienne à Paris, il a tiré la sonnette d'alarme.

Le 1er septembre 1929, réinoculation de la malaria : pas de réaction fébrile, mais on constate la présence de plasmodes dans le sang.

En 1930, demi-rémission : agitation modérée, récupération du poids ; persistance de l'affaiblissement démentiel.

Obs. III. — M. de For. André, 52 ans, employé de banque à Paris, entre à Orly, le 27 mars 1929.

Ce malade est atteint d'une syphilis ancienne. Dépression psychique et physique, grippe avec état fébrile, il y a dix jours. Troubles oculo-pupillaires, désorientation confuse, parole embarrassée, ictus larvé et B.-W. + dans le sang et le liquide céphalo-rachidien ; légère albuminurie. Il y a un mois, crise d'agitation avec violence (aurait donné des coups de cravache à sa femme). Bronchite avec toux et expectoration muco-purulente, point de côté. Léger embarras gastrique. Foie sensible, ne débordant pas les fausses côtes. Pouls à 72 ; Pupilles inégales, insensibles à la lumière.

Le 16 avril 1929, inoculation de la malaria sans réaction apparente (Coag.) ; en mai, réinoculation de la malaria, mais, le 22, apparition de réactions fébriles (six accès) ; la quinine donnée, le 5 juin, arrête l'état fébrile qui a duré 13 jours.

On fait 12 injections de Quinby et 30 Acétyl-Arsan. Le malade sort, en rémission, en août 1929.

Il va aux eaux dans les Vosges.

A la 2e entrée, le 2 mars 1930, la ponction lombaire donne un L. C. R. positif ; rechute avec changement de caractère, signes de P. G., inadaptation familiale.

Le 12 mars réinoculation de la malaria ; le 26, réaction fébrile : sept accès ; puis 12 piqûres de muthanol ; 12 piqûres d'arsaminol.

Le malade est amélioré : il devient calme se réconcilie avec les siens, projette une nouvelle cure thermale dans les Vosges, en accord avec sa famille. Parle bien, les pupilles sont encore paresseuses, mais égales et réagissantes, sortie prochaine.

Obs. IV. — M. Bouch. A., âgé de 31 ans, entrepreneur de plomberie.

Vient pour se mettre en observation, car il est en instance de divorce avec sa femme qui voudrait le faire interner pour entrer en possession de son commerce et de l'argent qu'il avait déposé dans plusieurs banques.

Il a fait un séjour récent à Saint-Mandé, où il a été malarisé et où il a eu plusieurs accès de fièvre (40°) (Dr Hercouët).

Le syndrome paralytique constaté et certifié, avait permis une introduction d'instance en malorisation que la sortie a suspendue.

Actuellement, il persiste de l'embarras dans le parole ; les pupilles sont rigides ; le malade est très irritable, s'excite facilement, mais la conscience de son état est assez complète ; il peut s'occuper de ses affaires. Il parle seul la nuit, a des cauchemars.

Le 5 février 1930, réinoculation de la malaria : état fébrile le 13 février (six accès) ; on lui donne de la quinine.

Aprés la remalarisation, on lui fait 15 piqûres de Tryparsamide ; 12 piqûres de Acétylarsan.

Au début de mai 1930, il a repris sa profession.

Obs. V. — Mlle G. E., âgée de 33 ans, mannequin, entre à Orly, — envoyée par M. le Dr P. Chevallier, — la première fois, le 8 septembre 1925.

A contracté la syphilis en 1918, sans chancre mais roséole. La ponction lombaire, deux mois auparavant, avait donné un W. positif ; le B.-W. du sang négatif.

On fait une impaludation de la fièvre tierce, le 14 septembre 1925.

Accès de fièvre tous les trois jours, frissons.

Les réflexes tendineux sont vifs ; pupilles égales, sensibles à la lumière ; pas de tremblement de la langue.

On administre du muthanol et du sérum tonique.

L'état général est bon.

L'examen psychique ne révèle aucun trouble intellectuel.

Le 9 octobre 1925, visite du Dr Chevallier qui fait une ponction lombaire.

La malade fait spontanément 9 accès fébriles. Elle quitte Orly, le 12 octobre 1925.

Le 18 août 1929, elle revient pour paralysie générale progressive : on constate de la rigidité des pupilles.

On lui fait une 2e inoculation de la malaria, le 18 août, mais cette inoculation ne déclenche pas l'état fébrile.

On refait alors la malarisation, le 25 août, qui provoque les accès ; le 17 septembre on donne 1 gr. de quinine.

La malade peut sortir le 23 septembre 1929.

Obs. VI. — Une femme de 45 ans environ, paralytique générale avérée depuis 18 mois, est traitée par les arsénobenzols à dose totale massive : un an et demi, elle est restée assez améliorée pour vaquer à ses occupations. Puis, malgré la poursuite du traitement, la maladie reprend : deux fois, coup sur coup, on doit enfermer la patiente ; bientôt, rien ne donne plus d'amélioration notable, ni les arsenicaux, ni le bismuth. Le Dr P. Chevallier, qui la traite, apprend que le Dr A. Marie emploie la nouvelle méthode de pyrétothérapie ; il lui adresse la malade, persuadé d'ailleurs qu'elle est inaméliorable. L'inoculation de fièvre tierce est faite ; la malade réagit bien ; les arsénobenzols et les bismuthiques sont continués. Une rémission telle se produit que la patiente peut reprendre ses occupations de commerçante ; elle

reçoit des clients, fait ses comptes, se promène ; assurément, c'est toujours une paralytique générale par ses symptômes organiques et son psychisme déficient, mais ce n'est plus une paralytique générale d'asile. Les phases de dépression et d'excitation se succèdent mais très atténuées dans leur manifestation.

Il y a quelques mois et malgré la poursuite du traitement antisyphilitique, les symptômes s'aggravèrent. Une nouvelle inoculation de paludisme a été suivie d'accès francs ; la malade est de nouveau améliorée, paralytique générale certaine toujours, mais calme et presque pondérée, capable d'une certaine activité sociale.

Donc, voici une paralytique générale qu'un traitement arsénobenzolique intense a mise en rémission, qui a récidivé gravement, que l'on a légitimement cru perdue à brève échéance, et qui *vit encore* depuis deux ans, qui *vit chez elle*, qui poursuit ses occupations peu compliquées sans doute mais nécessitant cependant une certaine activité intellectuelle, et même quelque initiative.

Cette observation, communiquée à la Société française de Dermatologie et de Syphiligraphie (12 nov. 1925), par MM. A. Marie et P. Chevallier, montre, de façon certaine, l'influence heureuse de l'impaludation et de la réimpaludation.

Nous empruntons les deux observations suivantes à M. A. Fribourg-Blanc, Professeur agrégé au Val-de-Grâce.

Obs. VII. — Dev..., 53 ans, syphilis contractée à une date inconnue, très peu traitée. Première bouffée de

troubles psychiques en mai 1922, ayant vite cédé à un traitement antispécifique. Avait abandonné les soins depuis mars 1925. Apparition brusque, fin octobre 1925, de troubles mentaux très accusés : dépenses inconsidérées ; perte dans les magasins de Paris de papiers et de valeurs importantes d'une maison de crédit où le malade était employé.

Excitation physique et psychique aiguë. Hospitalisé le 2 novembre 1925 au Val-de-Grâce, le sujet tente de s'enfuir pour se rendre à la grande-chancellerie réclamer la Légion d'honneur qui lui est due.

Euphorie, lyrisme, fabulation niaise, démonstrations puériles de sa force et de son génie. Attendrissements larmoyants. Irrégularités pupillaire, achoppements de la parole, signe d'Argyll, légère incoordination motrice.

Syndrome humoral confirmatif de paralysie générale. Le 5 novembre 1925, inoculation de 6 centimètres cubes de sang paludéen provenant de la souche utilisée dans le service du professeur Claude. Incubation fébrile de neuf jours. Succession régulière à type tierce des accès. Les hématozoaires sont apparus dans le sang circulant cinq jours après le premier accès. Ictère, oligurie, insomnie, hypotension artérielle, amaigrissement, asthénie marquée, alternatives de somnolence et d'excitation. Ces phénomènes vont s'accentuant jusqu'au neuvième accès. Nous commençons alors la quinisation. L'état général resté précaire pendant cinq jours après la cessation des accès, se rétablit peu à peu sous l'influence des injections d'huile camphrée éthérée et d'adrénaline et l'absorption de boissons lactosées abondantes. Toute crainte à l'égard de l'état organique est rapidement écartée, mais le psychisme n'a pas varié pendant la période fébrile et le mois suivant. Cependant, à la fin de décembre, une véritable métamorphose se produit

peu à peu. L'excitation tombe, l'euphorie niaise s'atténue jusqu'à disparaître tout à fait. Le malade réduit de lui-même son syndrome délirant au fur et à mesure que reparaît l'autocritique. En janvier et février 1926, nous soumettons le sujet à un traitement antispécifique mixte : 8 gr. 50 de novarsénobenzol en injections intraveineuses et vingt injections intramusculaires de biiodure de mercure.

Le 15 mars, une réinoculation de sang paludéen est pratiquée à l'aide d'une simple goutte injectée sous la peau. Après une incubation de vingt-quatre jours, apparaissent trois accès à 40°, de type tierce, qui cèdent d'eux-mêmes sans quinisation. L'équilibre psychique du malade achève de se rétablir à la suite de cette réimpaludation.

La vérification du syndrome humoral a montré une diminution de l'albuminose et surtout de la lymphocytose du liquide céphalo-rachidien avec persistance de la positivité du Wassermann.

Depuis le 6 avril 1926, le malade a quitté l'hopital. Il vit dans sa famille d'une existence normale. Il a trouvé une nouvelle situation dans une Société immobilière, où il travaille très régulièrement huit heures par jour à un emploi de bureau astreignant. Il est soumis périodiquement au traitement antispécifique. La réaction de Wassermann, contrôlée dans son sang le 9 novembre 1928, est entièrement négative.

Son état organique et intellectuel est des plus satisfaisants.

Ob. VIII. — B..., 33 ans, syphilis en 1911, très insuffisamment traitée. Iritis en 1922, soignée par vingt injections mercurielles. L'atteinte des centres nerveux s'est manifestée, en décembre 1922, par un léger ictus

caractérisé par une brusque congestion de la face, de l'obnubilation et du bredouillement ayant duré vingt minutes.

En mars 1923, début des troubles psychiques. On note alors des signes évidents de méningo-encéphalite diffuse : lenteur de l'idéation, dysmnésie, puérilisme, légère euphorie, secousses fibrillaires des muscles faciaux tremblement de la langue, achoppement de la parole, inégalité pupillaire, signe d'Argyll Robertson, légers symptômes de lésion en foyer de l'hémisphère droit se traduisant par une hyperréflectivité du côté gauche et un léger ptosis de la paupière.

Bordet-Wassermann fortement positif dans le sang et le liquide céphalo-rachidien ; 0 gr. 75 d'albumine et 104 lymphocytes par millimètre cube dans ce liquide. Cinq séjours successifs au Val-de-Grâce, de mars 1923 à juillet 1925 ; soins actifs pendant ces hospitalisations par la médication antisyphilitique aux sels de bismuth et de mercure, sans amélioration notable de l'état physique ni psychique, qui allait au contraire en s'aggravant

De petits ictus se reproduisaient souvent, avec engourdissement passager du bras gauche et anarthrie transitoire. En août et septembre 1925, ces ictus se renouvelaient jusqu'à deux fois par semaine. C'est alors que nous nous décidons à impaluder le malade.

Inoculation le 22 septembre de 5 centimètres cubes de sang paludéen. Incubation de dix jours. Fièvre d'invasion de trois jours, suivie de trois grands accès tierces. Choc infectieux bien supporté, léger subictère ; un vomissement à chacun des trois derniers accès. Etant donné l'état antérieur déficient et les vomissements qui affaiblissent le malade, nous interrompons la fièvre par quinisation modérée (1 gramme de quinine pendant trois jours). Malgré la courte durée de l'impa-

ludation, une amélioration manifeste est obtenue : diminution très marquée des troubles de la parole ; obnubilation intellectuelle moins accentuée.

Disparition complète des ictus. Atténuation du syndrome humoral, portant surtout sur la lymphocytose ; trois lymphocytes par millimètre cube ; 0,56 d'albumine, Bordet-Wassermann positif. Benjoin subpositif. — Encouragés par ce résultat, nous avons pratiqué chez le malade deux nouvelles inoculations de paludisme, l'une le 21 novembre 1925, suivie de sept accès tierces ; l'autre le 16 mars 1926, suivie de trois accès tierces et de quatre accès double tierce ; ces derniers accès s'étant éteints spontanément sans quinine, ont repris, après treize jours d'apyrexie, sous forme de quatre nouveaux accès double tierce auxquels nous avons mis fin définitivement par quinisation. Les deux réinoculations ont été pratiquées à l'aide d'une souche différente de la première.

Cette nouvelle souche nous a été procurée par le Dr Targowla. Entre les deux réinoculations, le malade, très amélioré, a pu passer deux mois dans sa famille. Son amélioration s'est nettement confirmée. Le syndrome humoral s'est encore réduit (deux lymphocytes par millimètre cube et 0 gr. 45 d'albumine dans le liquide céphalo-rachidien), le Bordet-Wassermann restant positif.

Depuis mars 1926, l'état organique de B... s'est maintenu sensiblement le même. Néanmoins, au cours de ces trois dernières années, sa femme, qui l'observe attentivement, a remarqué chez lui quelques légers vertiges, accompagnés de congestion de la face et d'état nauséeux ; craignant le retour d'incidents plus graves, elle a demandé le retour de son mari au Val-de-Grâce, où il a été réhospitalisé à trois reprises : du 26 septembre

au 24 décembre 1926, du 2 août au 15 octobre 1927 et du 14 mars au 2 août 1928. A l'occasion de ces trois séjours à l'hôpital, trois nouvelles impaludations ont été pratiquées, ce qui porte à six le nombre total des impaludations subies par le malade entre septembre 1925 et juin 1928. La quatrième impaludation (octobre-novembre 1926) a été marquée par une série de sept accès fébriles, dont trois entre 40° et 40°8. La cinquième (août-septembre 1927) a provoqué quatre accès seulement, spontanément arrêtés, sans quinine. La sixième, en juin 1928, a fourni six accès, dont trois entre 39° et 39°8 et trois entre 40° et 40°5, suivis de chute en lysis de la courbe fébrile sans quinisation (la quinine fut administrée quelques jours après pour faire définitivement cesser de petites oscillations thermiques sans intérêt). Chacune de ces nouvelles impaludations a fait cesser les malaises présentés par le malade (nausées, bradycardie, pâleur et asthénie), ramenant chaque fois un meilleur équilibre organique avec retour de l'embonpoint et des forces physiques.

Le syndrome humoral a subi quelques fluctuations :

Le 16 août 1927 : albumine 0.98 et 7 lymphocytes par millimètre cube ;

Le 13 octobre 1927 : albumine, 0.98 et 4,4 lymphocytes par millimètre cube.

Le 15 mars 1928 : albumine, 1 gr. 10 et 1,4 lymphocyte par millimètre cube.

Le Wassermann et le benjoin colloïdal sont restés invariablement positifs.

Le psychisme du sujet est demeuré ralenti. L'euphorie niaise et les troubles du caractère observés avant la première impaludation ne se manifestent plus, mais il persiste une bradypsychie accentuée qui a nécessité la

mise en non-activité de cet officier. Il mène cependant en famille une existence normale et partage son temps entre les séjours à la campagne et à Paris.

Il ressort de ces deux dernières observations : 1° Que l'on peut soumettre un même malade à de nombreuses réimpaludations ; 2° que malgré l'immunité acquise au paludisme, chaque réinoculation améliore le paralytique général de façon incontestable.

CONCLUSIONS

De tous les faits que nous venons d'exposer, il découle : 1° que, comme l'a dit le Prof. Hoche (de Fribourg en Brisgau) au Congrès de Zurich, en 1924 : c'est désormais un devoir pour le médecin, de traiter les paralytiques généraux par la malariathérapie ; et, 2° comme l'a proposé M. Marie, d'accord avec Wagner-von-Jauregg, l'auteur de la méthode lui-même : c'est un devoir de remalariser les P. G. chez lesquels une première impaludation n'a provoqué qu'une rémission incomplète ou instable.

Nous avons montré, par des statistiques, les résultats que l'on obtient par l'impaludation simple, dans les cas où une seule inoculation suffit. Elles prouvent que plus du tiers des malades traités (35 à 40 %), bénéficient d'une rémission très appréciable, voire même, parfois, complète et durable ; beaucoup d'autres sont stabilisés. Le traitement chimiothérapique antisyphilitique doit, de toute nécessité, suivre la malarisation pour renforcer l'action de la malariathérapie. Dans les cas de récidive, il faut réimpaluder les malades.

Les expériences cliniques et biologiques que nous avons pu enregistrer sur la réimpaludation, fait sur lequel nous avons voulu surtout insister par le présent travail, nous permettent d'affirmer qu'il faut réinoculer systématiquement les malades après un premier insuccès. Le rythme à suivre, dans ce cas, est le suivant : Après la première inoculation, dès

que son évolution fébrile est terminée, que les accès. au nombre variable — suivant l'état du malade —, ont été arrêtés par la quininisation, aussitôt après, selon les auteurs français (MM. Marie, le Prof. Claude, Targowla, Chevallier, Fribourg-Blanc, Leroy, Médakovitch etc.), on institue le traitement antispécifique varié (As, Hg, Bi, Kl, etc.) et prolongé. Si, par la suite, l'amélioration n'est pas survenue, il faut réimpaluder le malade. Il faut le remalariser encore, si après avoir été amélioré il fait une nouvelle poussée évolutive, ou en cas d'amélioration insuffisamment nette.

En France, on s'adresse, généralement, dans ce but, à une souche de Plasmodes, soit à celle qui a servi à la première impaludation (Pl. vivax) soit à la fièvre quarte (Pl. malariae), préconisée par MM. Leroy et Médakovitch.

Au bout de combien de temps, après le premier traitement malarique, faut il réimpaluder ? C'est affaire d'appréciation individuelle. Si les symptômes cliniques et sérologiques ne marquent aucune tendance favorable, après un délai de cinq à six mois — ou moins, — pour les uns, de douze mois pour les autres, on peut réitérer l'inoculation.

On pourra répéter l'impaludation, à intervalles voulus, jusqu'à l'obtention d'un résultat favorable, si, bien entendu, il n'y a pas de contre-indications et si l'état général du malade le permet. Le nombre d'accès fébriles à provoquer est sous la dépendance de la résistance du sujet.

L'impaludation ou la réimpaludation bien conduites amènent, presqu'à coup sûr, un changement heureux dans l'état du P. G. changement qui se traduit, ou bien par la rémission durable, ou bien par la stabilisation.

L'intérêt qui s'attache à la malariathérapie est donc d'une évidence manifeste. Elle arrête l'évolution de la P. G. au début et, grâce à elle, beaucoup de paralytiques généraux avancés récupèrent leurs facultés intellectuelles et peuvent être rendus à la famille et à la société. Cette méthode, d'autre part, autorise d'immenses espoirs d'ordre prophylactique et thérapeutique, quant à l'avenir des recherches scientifiques l'ayant pour objet. Déjà, elle peut donner des résultats prophylactiques encourageants, puisque l'impaludation des malades spécifiques a pu être envisagée comme préventive en neuro-syphilis. Et, tout en étant réservé sur son action dans les maladies mentales autres que la P. G. (démence précoce, délires systématisés, psychoses intermittentes, manie rémittente, Parkinson, épilepsie), nous pensons cependant, que la psychiatrie, la neurologie et la syphiligraphie peuvent encore beaucoup attendre de la leucopyrétothérapie en général, et de la malariathérapie en particulier.

Vu : le Président de la thèse,
H. CLAUDE.

Vu : le Doyen,
ROGER

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris
S. CHARLÉTY.

BIBLIOGRAPHIE

Aguglia et d'Abundo. — Tentativi di terapia con innesti di malaria terziana nella paralisi progressiva (Rev. ital. di neuropatol. psichiatr. et elettroter., XVI, 6, 1923, 173).

Mc Alister (*W. M.*). — The treatment of general paralysis bi infection with malaria (Brit. med. Journ., 1923, 696).

Adelheim (*R.*). — Zur pathologischen Anatomie der Impfmalaria bei progressiven Paralyse (Wien. Klin. Woch., 1926, XXXIV, 412-416).

Bering (*F.*). — Die Malariabehandlung im Frühstadium der Syphilis des Zentralnernensystems (Münch. med. Woch., 1925, 719).

Barbé (*A.*). — Voir Sézary.

Bratz et Schulze. — Journal of american med. assoc., mai 1925).

Chevallier (*P.*). — Le paludisme contre la syphilis : le traitement de la P. G. par l'inoculation de la fièvre tierce (Pratique médic. franç., 1925, IV, 278-283).

Chevallier (*P.*) *et Marie* (*A.*). — Essai de traitement préventif de la P. G. par l'inoculation de paludisme. Nécessité de la ponction lombaire précoce chez les syphilitiques (Bull. Soc. de Derm. et de Syphil., 1925, 422-425).

Chevallier (*P.*). — La ponction lombaire chez les syphilitiques. Le succès de la nouvelle méthode

d'impaludation dans le traitement de la neuro-syphilis rend nécessaires des ponctions lombaires précoces et répétées (Hôpital, 1926, XIV, 322).

— La ponction lombaire dans la syphilis (Gaz. des Hôp., 19, 6 mars 1926, 301-307 ; 21. 13 mars 333-338 ; 23. 20 mars 365-370).

Chevallier (*P.*) *et Meyer* (*J.*). — Le traitement des syphilis nerveuses par le paludisme. IVe Congrès des Dermatologistes et Syphiligraphes de langue française. Paris, 25-27 juillet 1929. Rapports, p. 341 (Masson, 1929).

Claude et Targowla. — Sur le traitement actuel de la P. G. Méthodes et résultats. Communication au XXIXe Congrès de médecins aliénistes et neurologistes de France et des pays de langue française. Paris, 28 mars 1925 (Le Monde médical, 1925, 633).

— Sur le traitement de la P. G. par le paludisme expérimental et les antisyphilitiques associés (Soc. méd. des Hôp., 1925, XLIV, 795-805).

— Sur la malariathérapie de la paralysie générale. Indications et contre-indications (Revue neurol., I, 1927, 208-214).

Claude, Targowla et Robin. — Résultats de la malariathérapie dans trois cas de P. G. (Bull. et Mém. Soc. méd. des Hôp. de Paris, LI, 1927, 510-515).

Claude, Targowla, Cénac et Lamache. — Présentation de malades traités par la malariathérapie (Soc. médico-psychologique, 26 nov. 1928).

Claude (*H.*). — Sur la création de centres de malariathérapie (Bull. de l'Académie de Médecine, 3e série, t. CI, nº 17, 7 mai 1929, p. 580-582).

Crouzon, Vogt et Delafontaine. — Résultats de la malariathérapie dans la paralysie générale (Revue neurol., XXXIV, 1927, 93).

Demay et Prugniaud. — Les nouvelles méthodes de traitement de la paralysie générale ; pyrétothérapie, inoculation du paludisme (Bull. méd., 1926, XL, 774-782).

Donath et Heilig. — Zur Wirkungsweise der Impfmalaria (Wien. Klin. Woch., 1926, XXX, 353-355).

Dujardin et Targowla. — La thérapeutique de la paralysie générale (Congrès des aliénistes d'Anvers, 23-28 juillet 1928. Rapport).

Dujardin (*B.*). — Mécanisme des actions de la malaria sur l'organisme syphilitique. IV^e^ Congrès des Dermatologistes et Syphiligraphes de langue française. Paris, 25-27 juillet 1929. Rapports, p. 309 (Masson, 1929).

Ellery (*R. S.*). — Malarial therapy in general paralysis (Med. Journ. Australia, I, 1927, 647-648).

Forster (*E.*). — Spirochätenbefund bei mit Malaria behandelten Paralytikern (Münch. med. Woch., 1925, LXXII, 2197-2200).

Fribourg-Blanc (*A.*). — Le traitement de la paralysie générale par les chocs infectieux (paludisme, fièvre récurrente) (Paris médical, 1925, LXII, 484-492).

— Le traitement de la P. G. par le paludisme provoqué (Progrès médical, 1926, XLI, 995-1002).

— La malariathérapie dans les affections du système nerveux (Clinique et labor., 1929, 85-99).

— Le traitement de la paralysie générale et du tabès par la malaria provoquée (Paris, Masson et C^ie^, éditeurs, 1929).

Fribourg-Blanc (*A.*) *et Masquin* (*P.*) — Présentation de paralytiques généraux cliniquement guéris par la malariathérapie (Société médico-spychologique, 26 nov. 1928).

Freeman (*W.*). — Malaria treatment of general paralysis ; histopathologic observations in 15 cases (Journ. Amer. med. Assoc., LXXXVIII, 1927, 1064-1068).

Gerstmann (*J.*). — Ueber die grundsätzliche Wirkungsmöglichkeit der Malariabehandlung bei der progressiven Paralyse (Wien. Klin. Woch., 1927, XL, 413-416).

— Untersuchungen über die Wirkungsweise der Malariabepandlung im Frühstadium der progr. Paralyse (Zentralbl. f. d. ges. Neurol. u Psych., XLVIII, 1927, 488).

— Die Malariabehandlung der progressiven Paralyse (Wien. J. Springer, 2e édition, 1928).

Gougerot. — Malariathérapie préventive des syphilis nerveuses (Paris médical, 1928, 198-201).

Grant. — P. G. et malaria. 40 cas (Presse méd., 17, 1924).

Guiraud et Sonn. — Soc. cl. de méd. ment., mai 1924).

Hoche (*H.*). — Die Behandlung der progressiven Paralyse (Schweiz. med. Woch., LV, 1925, 133).

— 68e Congrès suisse. Rapport. Zurich, 1924.

Ikhtemann (*M.*). — Contribution à la question de la priorité du Dr Rosemblum dans la nouvelle méthode du traitement de la paralysie générale (Ann. des mal. vén., 1925, XX, 561-565).

Jahnel. — Arch. psych., 19, 1920.

James (*S. P.*). — Further specimen and charts illustrating naturally infected malaria in cases of general paralysis in England (Tr. Roy. Soc. Trop. Hyg., 1924-1925, XVIII, 2-4).

James (*S. P.*) *et Shute* (*P. G.*). — Rapports sur les premiers résultats fournis par les travaux de laboratoire sur le paludisme en Angleterre (Publications de la Soc. des Nat., III, Hyg., 6, III, 1926).

Kauders (*O.*). — Malariabehandlung bei nervöser Frühlues (Wien. Klin. Woch., XL, 1927, 85-88).

Kirschbaum (*W.*). — Ueber Malaria quaterna Therapie bei metalues (Zentralbl. f. d. ges. Neurol. u. Psych., LXVIII, 1928, 854).

Kohen. — Voir Marie et Marchoux.

Legrain. — Traité clinique des fièvres des pays chauds (1 vol. Maloine, édit., 1913. Paris).

Lépine (*J.*). — A propos des traitements modernes de la paralysie générale (Journ. de Méd. de Lyon, VI, 1925, 335).

Leroy, Médakovitch et Prieur. — Traitement des paralytiques généraux par la malariathérapie suivie d'une médication spécifique mixte à très hautes doses (Soc. médico-psychol., 26 nov. 1928).

Leroy et Médakovitch. — Les délires chez les paralytiques généraux traités par la malariathérapie (Ann. médico-psychol., 5 mai 1929).

Leroy. — Paralysie générale et malariathérapie avec une préface de Wagner-Jauregg (G. Doin et C^ie^, édit. Paris, 1930).

Levi (*P.*). — Malarial treatment at Gowanda State Homoepathie Hospital (Hahnemann Month., 1926, LXI, 452-454).

Ley (*A. M.*). — Congrès de Neurol. et Alién. de langue française. Bruxelles, août 1924 et Journ. neurolog. de Bruxelles, 1923-1924.

— Traitement de la paralysie générale par l'ino-

culation de la malaria tierce (Arch. intern. de neurol., oct. 1924, 121).

Marchoux et Kohen. — Soc. de Biologie, 24 janvier 1925.

Marie (*A.*). — Rapport au Congrès de Prophyl. des mal. vén., mai 1923.

Marie (*A.*) *et Kohen.* — Soc. de Thérap., nov. 1923.

— 68e Réunion suisse de Psychiatrie. Zurich, nov. 1924.

— Congrès de Bruxelles, 1er-8 août 1924.

— Soc. Clin. de Méd. mentale, déc. 1924.

— Traitement de la P. G. et du tabès par le bismuth associé à la leucopyrétothérapie (Arch. intern. de Neurol. de Paris, 1924, 17e série, II, 204-209).

— Académie de Médecine ; Soc de Thérapeutique ; Soc. méd. des Hôpitaux ; Soc. de Médecine de Paris, juin 1925.

Marie (*A.*). — La malariathérapie en psychiatrie (Revue de Médecine, XLII, 1925, 997).

— Rapport sur la malariathérapie en psychiatrie au Congrès de Malarialogie de Rome, oct. 1925 (Arch. intern. de Neurol., nov.-déc. 1925).

Marie (*A.*). — Paralytiques généraux traités par le sang malarique et en état de rémission (Bull. Soc. franç. de Dermat. et Syph., 1926, XXXIII, 160-165).

Marie (*A.*) *et Chevallier* (*P.*). — Un traitement préventif de la P. G. Nécessité de la ponction lombaire précoce chez les syphilitiques (Clinique, XXI, 1926, 87 ; Arch. intern. de Neurol., 1926, 193 I, 14-19).

Marie (*A.*), *Miquel et Ey.* — La malariathérapie de la paralysie générale (Acad. de Méd. de Paris, 5 février 1929).

Marie (*A.*) et *Miquel.* — Deux cas de P. G. chez les nègres (Soc. clin. de méd. mentale, 31 janvier 1929.

Marie (*A.*) *et Lambert.* — A propos de la cure de la malaria expérimentale (Bull. Soc. de thérapeutique de Paris, 1929, 9-12).

Marinesco. — Acad. de Médecine. Paris, avril 1925.

Mattauschek. — Moderne Behandlung der Tabes u. progressiven Paralyse (Wien. Klin. Woch., XXXI, 1922).

Nicole et Stal. — Some results of a second induction of malaria in general paralysis of the insane (Journal of Neurol. a. Psychop., VII, 1927, 208).

Obermayer et Wendeblerger. — Groupes sanguins et Malariathérapie (Wien. Klin. Woch., XXXI 1304).

Pagniez (*P.*). — Le traitement de la P. G. par l'inoculation du paludisme (Presse médicale, 1925, XXXIII, 717-719).

Pilcz (*A.*). — Tabes und Paralyse frage (Wien. med., Woch., LXXV, nº 48, 2632 ; nº 50, 2753 ; nº 51, 2814, 1925).

Rabinovitch (*A.*). — Malaria treatment of general paralysis ; preliminary report (U. S. V. a. Bur. med. Bull. III, 1927, 36-41).

Rogues de Fursac. — Encéphale, nº 1, 1922.

Salomon (*H.*). — Die Ursachen der Grössern Häufigkeit der Tabes u. Paralyse bei den Kulturvölkern (Deutsch. med. Woch., XLVI, 1925, 1897).

Salomonowicz (*J.*). — Le traitement de la P. G. par l'inoculation de la malaria (Bull. Soc. roum. neurol. psych. psychol. et endocr., II, 1925, 259).

Sézary (*A.*). — La syphilis nerveuse, Paris, Masson, 1926.

Sézary (*A.*) *et Barbé* (*A.*). — Paralysie générale et paludisme (Soc. franç. de Dermat. et Syphil., 12 mai 1927).

— Les traitements modernes de la paralysie générale (in La Pratique médicale Illustrée. Paris, G. Doin et Cie, édit., 1930).

Sicard, Hagueneau et Wallich. — Pyrétothérapie réglée dans la P. G. par injection intraveineuse de vaccin antichancrelleux (Soc. méd. des Hôp. de Paris, 20 avril 1927 et Presse médicale, 14 sept. 1927).

Sierra. — Etude histo-pathologique de l'écorce cérébrale des paralytiques généraux traités par la malaria (Rivista argentina di Neurologia, Psichiatria y Medecina legal, I, nº 1, février 1927).

Targowla (*R.*). — Voir Claude, Dujardin.

Trénel et Clerc. — Lésions valvulaires aortiques chez un paralytique ; contre-indication de la malariathérapie (Bull. Soc. Clin. de Méd. ment. t. III, mai-juin 1926, 90).

Urechia et Mihalescu. — Arch. de Neurol., févr. 1925.

Valat. — Syphilis nerveuse et paludisme (Thèse de Paris, 1927).

Valenti et Tomaselli — Il policlinica, f. 36, 9 sept. 1924.

Wagner von Jauregg. — Ueber die Einwirkung der fieberhafter Erkrankungen auf Psychosen (Jahrb. f. Psych. u. Neurol , VII, 1887).

— Congrès de Budapest, 1907.

— Wiener med. Wochen., 39, 1913.

— Psych. u. Neurol. Woch., 21-22, 1918.

— Wiener Kl. Woch., 1919, 1 et 3.

— Die Behandlung der progressiven Palaryse mit malaria (Verl. P. A. Norstedt u. Söhner, 1928).

— La malariathérapie dans le traitement de la syphilis (Ann. de Dermat. et de Syphil., X, 1928, 449-460).

— La malariathérabie de la paralysie générale (Revue neurologique, juin 1929, t. I, nº 6, p. 889).

Weichbrodt (*R.*). — Die progressive Paralyse u. ihre Therapie (Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psych. CV, 1926).

Yorke (*W.*). — An adress on the malaria treatmen. of general paralysis of the insane (Lancet, CCX, 1926, 427).

Zieber (*K.*). — Importance du traitement de la syphilis par la malariathérapie, en particulier dans les manifestations précoces (Deutsch. med. Woch. 1928, nº 25).

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
INTRODUCTION	13
I. — Historique	15
1. Historique général	15
2. Apparition en France	18
II. — Technique de la malariathérapie	20
1. Souche	20
2. Technique proprement dite	21
3. Réactions viscérales	22
4. Réactions thermiques	22
III. — Indications et contre-indications	24
1. Indications	24
2. Contre-indications	25
IV. — Statistiques	28
V. — Résultats cliniques et biologiques	36
1. Clinique	36
2. Biologie	38
VI. — Mode d'action	40
VII. — Réimpaludation	44
1. Traitement antisyphilitique associé à la malariathérapie	44
2. Réinoculation	46
3. Organisation des centres de malariathérapie	49
VIII. — Les Observations	51
CONCLUSIONS	65
BIBLIOGRAPHIE	69

940. — Imp. de la Fac. de Méd. Jouve et Cie, 15, rue Racine, Paris. — 6-1930